

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Off nlegungsschrift
①1 DE 3409275 A1

⑤1 Int. Cl. 4:
A61K 35/78

②1 Aktenzeichen: P 34 09 275.7
②2 Anmeldetag: 14. 3. 84
④3 Offenlegungstag: 26. 9. 85

DE 3409275 A1

⑦1 Anmelder:
Kriwet, Manfred, 2000 Hamburg, DE

⑦4 Vertreter:
Fhrr. von Uexküll, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Graf zu
Stolberg-Wernigerode, U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A., Dipl.-Ing.; von
Kameke, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 2000
Hamburg

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

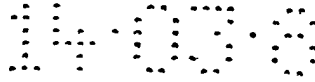
Behördeneigenthum

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Antirheumatikum

Es wird ein Antirheumatikum beschrieben, das gekenn-
zeichnet ist durch eine Mischung aus Weidenrindenextrakt
und/oder Pappelextrakt mit Eleutherococcus-Extrakt, Gin-
sengextrakt und/oder Extrakt vom roten Sonnenhut.

DE 3409275 A1



UEXKÜLL & STOLBERG
PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4
D-2000 HAMBURG 52

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL
DR. ULRICH GRAF STOLBERG
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE
DIPL.-ING. ARNULF HUBER
DR. ALLARD von KAMEKE

3409275

Manfred Kriwet
Ansorgestr. 8

2000 Hamburg 52

März 1984
(20623)

Antirheumatikum

Patentansprüche

1. Antirheumatikum gekennzeichnet durch eine Mischung aus Weidenrindenextrakt und/oder Pappelextrakt mit Eleutherococcus-Extrakt, Ginsengextrakt und/oder Extrakt vom roten Sonnenhut.
2. Antirheumatikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Weidenrindenextrakt ein Purpurweidenrindenextrakt ist.
3. Antirheumatikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung aus zwei Gewichtsteilen des Weidenrindenextrakt mit mindestens 20 Gew.% Phenolglykosiden, berechnet als Salicin, und ein Gewichtsteil Eleutherococcus-Extrakt mit mindestens 0,5 Gew.% Eleutherosid B besteht.

- 5 Die Erfindung betrifft ein neuartiges Antirheumatikum auf Basis von natürlichen, in Pflanzenextrakten enthaltenen Wirkstoffen.

Unter dem Begriff "Rheuma" werden rund 100 verschiedene
10 Erkrankungen zusammengefaßt. Als Ursachen für rheumatische
Erkrankungen werden heute u.a. genetische Disposition,
Stoffwechselstörungen, Lebensbedingungen und externe Noxen
angenommen. Da die Ätiologie des Rheumas nur selten voll-
ständig bekannt ist, muß im Regelfall symptomatisch the-
15 rapiert werden. Außerordentlich weit verbreitet ist die
primär akute und chronische Polyarthrititis, die sich in
Morgensteifigkeit, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen,
subakuten Rheumaknoten usw. äußert. Bei den akuten Formen
kommt erhöhte Temperatur bzw. Fieber hinzu. Die eigentlichen
20 Ursachen sind unklar. Wahrscheinlich handelt es sich um
eine Sensibilisierung durch Streptokokken oder ein Virus.
Die medikamentöse Behandlung und Dauerprophylaxe erfolgt
durch Salicylate, Phenylbutazon, Indometazin, Mefenamin-
säure, Flutenaminsäure, Malaria Mittel wie z.B. Chlorochin,
25 Kortikosteroide, Antibiotika und Goldtherapie. Ein großer
Nachteil, insbesondere bei der Dauerprophylaxe, besteht
in der relativ unspezifischen Wirkung und einer Vielzahl
von Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Störungen,
Ulzerationen, Nausea, Urtikaria und Veränderungen des
30 Blutbildes. Neben der genannten medikamentösen Behandlung
werden allgemeine sonstige Maßnahmen wie genügend Ruhe
bei gleichzeitig angemessener sportlicher Betätigung (z.B.
Schwimmen in warmem Meerwasser), Wärmetherapie wie Moor-
und Fangopackungen, warme Ganzbäder, Bewegungstherapie
35 und Massage, Badekuren in Schwefel-, Fango- und Solebädern

usw. ergriffen.

Nachdem die Verwendung von Phenylbutazon, Novalgin und anderen Rheumamitteln durch das BGA stark eingeschränkt worden ist, werden wieder vermehrt das Schmerzmittel Acetylsalicylsäure (Aspirin) und salicylsaure Salze als Rheumamittel zur akuten und prophylaktischen Therapie eingesetzt. Alle Salicylsäure-Präparate oder deren Abkömmlinge bewirken jedoch bei empfindlichen Personen Magenbeschwerden, was bei Dauerbehandlung bis zu Magenblutungen führen kann.

Da keine der bekannten medikamentösen Rheumatherapien frei von beachtlichen bis schweren Nebenwirkungen ist, besteht ein großer Bedarf an wirksamen Antirheumatika, die gut verträglich sind und möglichst keine Nebenwirkungen aufweisen.

Dementsprechend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Antirheumatikum vorzuschlagen, das diese Anforderungen erfüllt und insbesondere über längere Zeiträume ohne Nebenwirkungen risikofrei angewendet werden kann.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein Antirheumatikum vorgeschlagen, das gekennzeichnet ist durch eine Mischung aus Weidenrindenextrakt und/oder Pappelextrakt mit Eleutherococcus Extrakt, Ginsengextrakt und/oder Extrakt vom roten Sonnenhut.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäße Mischung von Pflanzenextrakten zu einer Potenzierung der schmerzlindernden Wirkung von Weidenrinden- und Pappelextrakten führt. Während die Eleutherococcus-Extrakte, Ginsengextrakte und/oder Extrakte von rotem Sonnenhut, soweit bekannt, allein bei rheumatischen Krankheiten keine

therapeutische Wirksamkeit entfalten, steigern sie in nicht zu erwartender Weise die schmerzlindernde Wirkung von Weidenrinden- und/oder Pappalextrakten außerordentlich. Mit anderen Worten bedeutet dies, daß die erfindungsgemäße
5 Mischung von Pflanzenextrakten einen ganz ausgeprägten synergistischen Effekt mit sich bringt.

Weidenrinde und Pappeln bzw. die daraus hergestellten Zubereitungen (Fluidextrakte, Spissum bzw. Dickextrakte,
10 Trockenextrakte) sind an sich bekannt und im Handel erhältlich. Im Gegensatz zu den bekannten Medikamenten auf Basis synthetischer Salicylsäurederivate (wie z.B. Aspirin) zeigen die aus Weidenrinde und Pappeln hergestellten Extrakte die nachteiligen und schwerwiegenden Nebenwirkungen
15 der synthetischen Präparate nicht, da die darin enthaltenen wirksamen Inhaltsstoffe wie Salicin, Populin, Salicylsäure und andere als Salicylalkohole vorliegen, die erst im Dünndarm zu der rheumatisch wirksamen Salicylsäure umgewandelt werden. Die zu der zweiten Gruppe in der er-
20 findungsgemäßen Pflanzenextraktmischung gehörenden Extrakte von Eleutherococcus, Ginseng und rotem Sonnenhut gehören zu der Klasse der die Immunabwehr aktivierenden Stoffe, zu denen z.B. auch Eiweißkörper (Omnadin), Gemische von Ribonucleinsäuren, synthetische doppelsträngige Ribonu-
25 cleinsäuren (Poly IC) sowie eine beachtliche Zahl von pflanzlichen Stoffen wie z.B. Zubereitungen aus verschiedenen Immergrünarten (*Vinca minor*, *major*, *herbacea*, *erecta*, *difformis*), Lebensbaum (*Thuja orientalis*, *occidentalis*), Baptisia-Arten (*Baptisia tructoria*, *alba*, *leucantha*),
30 und eine Reihe von Pflanzeninhaltsstoffen wie die zu den Flavonoiden zählenden Stoffe Hesperidin, Quercitrin, Hesperidinmethylchalkon, Rutin und Trihydroxyethylrutin gehören. Oral wirksam sind nur die pflanzlichen Stoffe, da die aus tierischen oder bakteriellen Organismen ge-
35 wonnenen Stoffe im Magen zerlegt und damit unwirksam werden.

Geeignet zur Gewinnung von Extrakten zur Bekämpfung rheumatischer Beschwerden sind alle Weidenarten, in deren Rinde sich das Glykosid Salicin und weitere Phenolglykoside befinden, die im Körper zu Saligenin und Glucose gespalten werden. Das Saligenin (Salicylalkohol) wird dann zu Salicylsäure, der eigentlich wirksamen Substanz, oxidiert. Die botanische Gattung *Salix* (Weide) gliedert sich in drei Untergattungen mit bisher 21 bekannten Sektionen (s. Dissertation C.P. Egloff, ETH Zürich, Nr. 7138, Zürich 1982). Am häufigsten werden Weidenrinden von *Salix alba* (Silberweide), *Salix fragilis* (Korbweide) und *Salix purpurea* (Purpurweide) verwendet. Von den bekannten Weidenarten besitzt die Rinde der Purpurweide den höchsten Gehalt an Salicin und weiteren Phenolglykosiden, aus denen im Organismus Salicin freigesetzt wird. Dementsprechend ist Purpurweidenrindenextrakt erfindungsgemäß bevorzugt.

Zur Gewinnung salicinhaltiger Pflanzenextrakte eignen sich auch Blätter, Sprossen und Rinden von verschiedenen Pappelarten, wie z.B. *Populus nigra* (Schwarzpappel), *Populus balsamifera* (Graupappel), *Populus alba* (Silberpappel) und *Populus tremuloides*. Letztere besitzt den höchsten Gehalt an Salicin und Phenolglykosiden. Der Einfachheit halber werden die aus den Blättern, Sprossen und Rinden von Pappeln gewonnenen Extrakte als Pappelextrakte bezeichnet.

Die Gewinnung salicin- und phenolglykosidhaltiger Extrakte erfolgt durch Ausziehen der gemahlenden Pflanzenteile (Blätter, Sprossen oder Rinden) mit geeigneten Lösungsmitteln. Bereits mit Wasser läßt sich aus den Drogen Salicin herauslösen. Ein Großteil der weiteren salicinhaltigen Phenolglykoside, wie z.B. das Populin, Tremuloidin, Fragilin, Salicoylsalicin, Salicoyltremuloidin, Salicortin und andere werden mit Wasser jedoch nicht extrahiert.

Besser geeignet sind polare organische Lösungsmittel wie z.B. Ethanol oder Methanol, da diese nicht nur Salicin, sondern auch die weiteren Phenolglykoside herauslösen.

5 Als Extraktionsverfahren eignet sich für Versuchszwecke bereits die Mazeration oder Perkolation der Droge mit einem geeigneten Lösungsmittel. Für technische Zwecke wird je nach zu verarbeitender Menge an Droge die Reper-
10 kolation in einer Batterie, die Wirbelextraktion oder die Gegenstromextraktion angewendet. Bezüglich herkömmlicher Extraktionsverfahren, die dem Fachmann geläufig und im Prinzip alle anwendbar sind, sei der Einfachheit halber beispielsweise auf Hagers Handbuch der Pharmazeutischen
15 Praxis, 4. Auflage, Band 7, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1971 verwiesen.

In der Praxis bewährt hat sich z.B. folgendes Extraktionsverfahren: 100 kg Weidenrinde oder Pappelrinde werden
20 mit 500 l eines Ethanol-Wassergemisches (60 Vol.% Ethanol) im Gegenstromverfahren extrahiert. Durch teilweises Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann man einen Fluidextrakt im Verhältnis 1:1 von Droge zu Extrakt herstellen, wenn man 400 l des Lösungsmittels entfernt.
25 Durch Entfernung von 450 l des Lösungsmittels erhält man einen Fluidextrakt im Verhältnis von 2:1 Droge zu Extrakt. Im ersten Fall erhält man 100 l Fluidextrakt, im zweiten Fall 50 l Fluidextrakt. Durch Bestimmung des Salicingehaltes und/oder des Gehaltes an Phenolglykosiden vor der Extraktion
30 der Rinden, läßt sich durch Mischen verschiedener Weidenrindenarten bzw. Pappelrindenarten ein Fluidextrakt mit einem gleichbleibenden Gehalt an Salicin und/oder Phenolglykosiden herstellen.

35 Durch weiteres Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

auf einen Feuchtigkeitsgehalt von 12 bis 15% des eingedickten Extraktes erhält man einen Dickextrakt. Die Ausbeute beträgt durchschnittlich aus 100 kg Rinde 12,5 kg Dickextrakt. Es ist dies ein Verhältnis von 8:1 von Droge zu
5 Extrakt. Die Einstellung auf einen bestimmten Gehalt an Salicin und/oder Phenolglykoside erfolgt nach dem gleichen Verfahren, wie für den Fluidextrakt beschrieben.

Zur Herstellung eines Trockenextraktes entfernt man das
10 Lösungsmittel so weit, daß ein Extrakt mit etwa 42% Trockensubstanz entsteht. Zur Erzielung eines Trockenextraktes mit einem bestimmten Gehalt an Salicin und/oder Phenolglykosiden ermittelt man diese Gehalte in dem genannten Extrakt mit 42% Trockensubstanz, fügt, falls not-
15 wendig, Dextrin oder Siliciumdioxid hinzu und versprüht den Extrakt in einem Trockenturm mit einer Zulufttemperatur von 200 bis 220°C und einer Ablufttemperatur von 80 bis 85°C. Die Ausbeute beträgt 8 kg Trockenextrakt, was einem Verhältnis von Droge zu Extrakt von 12:1 entspricht.

20

Der sogenannte Stachel-Eleutherococcus (wissenschaftliche Bezeichnung *Eleutherococcus senticosus* Maxim. Synonym: *Ancantopanax senticosus* Maxim.) ist ein 2 bis 3 m hoher Strauch, der gelegentlich sogar 5 bis 7 m hoch wird. Die
25 Äste sind hellgrau bis hellbraun und mit vielen Dörnen besetzt. Die Blätter sind langstielig und fünffingerartig gegliedert. Die Blüten sind klein, die weiblichen gelb und die männlichen violett gefärbt. Die Früchte reifen im September. Die runde, beerenförmige Frucht ist schwarz.
30 Der *Eleutherococcus*-Strauch wächst im Fernen Osten, in der Gegend des Amur im Primorsker und Chabarowsker Gebiet sowie auf der Insel Sachalin. *Eleutherococcus* gedeiht ausschließlich in Waldgebieten oder an Waldrändern. G -
wöhnlich findet man die Pflanze an zerklüfteten Abhängen,
35 an den Rändern der Wasserscheiden sowie in Überschwemmungs-

gebieten. Die Vorräte dieser Pflanze in der Sowjetunion sind sehr groß. Die Gesamtfläche der Wälder, in denen man den Eleuterococcus findet, beträgt allein in den Gebieten von Primorsk und Chabarowsk fast 10 Millionen ha.

5 Während die Pflanze in der Sowjetion Eleutherokokk genannt wird, ist die Bezeichnung im Deutschen nicht ganz einheitlich: Teufelsbaum, Teufelsbusch oder Teufelsstrauch.

Für die erfindungsgemäßen Zwecke werden die Wurzeln bzw.

10 der Wurzelstock des Eleutherococcus verwendet. Als wirksame Bestandteile sind bisher 5 Glykoside, nämlich die Eleutheroside A bis E, isoliert worden. Diese können in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei die Eleutheroside B (und B₁), D und E zu den Glykosiden mit Geninen aromatischer

15 Herkunft gezählt werden. Die Eleutheroside A (Daukosterin C₃₅H₆₀O₆) und C (Ethyl- α-D-Galaktozyd, C₈H₁₆O₆) vertreten die zweite Gruppe. Sie und ihre Genine sind relativ unbeständige Verbindungen. Präparate aus Eleutherococcus sind von sehr geringer Toxizität. Die LD 50 (Letaldosis)

20 beträgt bei Ratten 31 g/kg.

Auch Ginseng gehört zu der Familie der Araliazen. Die Ginsengwurzel und die aus ihr hergestellten Zubereitungen sind seit vielen Jahrhunderten bekannt und in der Literatur

25 ausführlich beschrieben, so daß sich ein näheres Eingehen auf diese Pflanze erübrigt.

Auch der rote Sonnenhut (Echinaceae purpurea) bzw. die aus dem Kraut und den Wurzeln des roten Sonnenhuts her-

30 gestellten Zubereitungen sind auf dem Arzneimittelgebiet wohl bekannt. So werden in Deutschland z.Zt. mehrere Arzneimittel, die auf den Wirkstoffen dieser Pflanze basieren, vertrieben (vergl. Rote Liste).

35 Die Herstellung der Extrakte aus der Eleutherococcus-Wurzel

und der Ginsengwurzel erfolgt in der gleichen Weise wie oben für die Weidenrinden- und Pappelextrakte beschrieben. Es können die gleichen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren unter Anwendung der ebenfalls bekannten üblichen Lösungsmittel verwendet werden. Bei der Gewinnung von Eleutherococcus Extrakten hat sich als bestes Extraktionsmittel 40 Vol.-%-iger Ethanol erwiesen. Dieses Extraktionsmittel ist auch im russischen Arzneibuch für die Herstellung von Eleutherococcus-Extrakten vorgeschrieben. Fluidextrakte haben ein Verhältnis von Droge zu Extrakt von 1:1 und 2:1. Spissumextrakte besitzen ein Verhältnis von Droge zu Extrakt von 3:1 bis 4:1. Trockenextrakte haben ein Verhältnis von Droge zu Extrakt von 6:1 bis 8:1. Eine Wirkstoffeinstellung erfolgt auf einen bestimmten Eleutherosidgehalt und zwar auf den Gehalt an Eleutherosid B, der in der Wurzel und im Fluidextrakt mindestens 0,2% betragen soll.

Ginsengextrakte werden sowohl durch Extraktion mit Wasser, als auch mit unterschiedlichen Wasser-Ethanol-Mischungen hergestellt, z.B. 20 Vol.% und 37 Vol%. Fluidextrakte haben ein Verhältnis von Droge zu Extrakt von 1:1 und 1:2. Spissumextrakte haben ein Verhältnis von Droge zu Extrakt von 2:1 bis 2,5:1, während Trockenextrakte ein Verhältnis von 3:1 bis 3,5:1 von Droge zu Extrakt aufweisen. Eine Standardisierung erfolgt am Gehalt an Ginsenosiden. Wässrige Extrakte besitzen den niedrigsten Gehalt (Trockenextrakte z.B. 4%), ethanolische Extrakte (37 Vol.%) den höchsten Gehalt (bis zu 16% im Trockenextrakt).

30

Die Extrakte aus dem Kraut und der Wurzel des roten Sonnenhuts werden ebenfalls nach den gleichen Verfahren hergestellt wie für die oben genannten Extrakte beschrieben. Extraktionsmittel ist ausschließlich 25 Vol.-%-iger Ethanol. Fluidextrakte haben ein Verhältnis von Droge zu Extrakt

35

- von 1:1, Spissumextrakte von 4:1 bis 4,5:1 und Trockenextrakte von 6,5:1. Die chemische Standardisierung auf einen bestimmten Gehalt erfolgt nicht, da bisher kein Inhaltsstoff bekannt ist, der an der Wirkung der Pflanze erwiesenermaßen beteiligt ist. Eine biologische Standardisierung, die nach den Arbeiten von Prof. Dr. A. Wacker, Abt. für Therapeutische Biochemie, Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt/Main, möglich wäre, ist bisher nicht erfolgt.
- 10 Neben den beschriebenen Pflanzenextrakten kann das erfindungsgemäße Antirheumatikum selbstverständlich übliche Träger und Additive enthalten. Diese für die Formulierung von Arzneimitteln üblichen Substanzen sind dem Fachmann geläufig und bedürfen keiner näheren Erläuterung. In diesem Zusammenhang sei auf die unten folgenden Beispiele verwiesen, in denen einige derartige Substanzen angegeben sind.
- 20 Wie bereits eingangs erwähnt, liegt der große Vorteil des erfindungsgemäßen Antirheumatikums in seiner guten Verträglichkeit und dem Fehlen von Nebenwirkungen, selbst bei Langzeitanwendung. Bei der Behandlung von Patienten mit dem erfindungsgemäßen Antirheumatikum hat sich gezeigt, daß eine Potenzierung der Wirkung der Einzelkomponenten eintritt. Neben einer ausgeprägten Linderung der Beschwerden führt das erfindungsgemäße Antirheumatikum insbesondere dazu, daß sich die Zeiträume zwischen rheumatischen Anfällen erheblich verlängern.
- 30 Nach bisher vorliegenden Erkenntnissen hat sich z.B. als besonders geeignet eine Mischung aus zwei Teilen eines Weidenrindenextraktes mit mindestens 20% Phenolglykosiden, berechnet als Salicin, und ein Teil Eleutherococcusextrakt mit mindestens 0,5% Eleutherosid B erwiesen. Eine solche
- 35

Mischung kann in Form einer Kapsel, die 300 mg dieser Mischung als Trockenextrakt enthält, verabreicht werden. Zur ständigen Rheumaprophylaxe sollten dreimal täglich ein bis zwei Kapseln eingenommen werden. Eine solche Mischung kann auch in Form eines Fluidextrakts (1:1) als Tropfen vorliegen und dreimal täglich in einer Menge von 30 bis 60 Tropfen verabreicht werden. Anstelle der Kapseln können auch Tabletten oder Dragees mit 300 g des Wirkstoffgemisches hergestellt und verabreicht werden. Andere Mischungen können selbstverständlich in entsprechender Weise verarbeitet und verabreicht werden.

Wenn nichts anderes angegeben ist, handelt es sich in der Beschreibung und den folgenden Beispielen bei allen Teil- und Prozentangaben um auf das Gewicht bezogene Werte (also Gewichtsteile und Gew.%).

Beispiel 1

Rheumamittel in flüssiger Form zum Einnehmen:

2 Teile Weidenrindenfluidextrakt (1:1), eingestellt auf 0,5% Salicin, und 1 Teil Eleutherococcus-Fluidextrakt (1:1), eingestellt auf 0,2 % Eleutherosid B werden gemischt, nach einigen Tagen filtriert und zum Gebrauch in entsprechende Flaschen gefüllt. Anwendung: 3 x täglich 40 Tropfen.

25

Beispiel 2

Rheumamittel in Form eines flüssigen Tonikums:

20 g Pappelrinden-Dickextrakt (8:1), eingestellt auf 4% Salicin, und 10 g Sonnenhut-Dickextrakt (4:1) werden zu 1 kg in Moosbeerensaft gelöst. Das Tonikum wird entweder in Flaschen pasteurisiert oder mit 2,3 g Sorbinsäure-Natrium konserviert. Anwendung: 3 x täglich 1 Eßlöffel

35

Beispiel 3

Rheumamittel in Form von Gelatinekapseln:

2 kg Weidenrinden-Trockenextrakt (12:1), eingestellt auf
6% Salicin, und 1 kg Eleutherococcus-Trockenextrakt (8:1),
eingestellt auf 1,5% Eleutherosit B werden gemischt und
in Gelatine- Steckkapseln mit einem Inhalt von 0,3 g Pulver
abgefüllt. Die Kapseln werden zweckmäßigerweise in Blister-
folien eingesiegelt. Anwendung: 3 x täglich 1 bis 2 Kapseln.

Beispiel 4

Rheumamittel in Form von Tabletten und Dragees:

20 kg Weidenrinden-Trockenextrakt (12:1), eingestellt
auf 15% Phenolglykoside, 10 kg Eleutherococcus-Trocken-
extrakt (8:1), eingestellt auf 1,5% Eleutherosid B, 5
kg mikrokristalline Cellulose, 10 kg Carboxymethylcellu-
lose-Natrium, 0,5 kg Magnesiumstearat und 0,9 kg Poly-
ethylenglykol 2000 werden gemischt und auf einer Tabletten-
presse zu Tabletten mit einem Gewicht von 465 mg pro Tablette
verpreßt. Anwendung: 3 x täglich 1 bis 2 Tabletten.

20

Diese Tabletten können auch mit einer Dragée-Decke, be-
stehend aus Zuckersirup, Calciumcarbonat, Talkum und Gummi
arabicum überzogen werden.

25

Dem Fachmann ist klar, daß die in den Beispielen angegebenen
Dosierungen nicht verbindlich sind. Sie können den indi-
viduellen Bedürfnissen entsprechend erhöht oder erniedrigt
werden.

30

Durch Zusatz von Koffein oder koffeinhaltigen Pflanzen-
extrakten, wie z.B. Colasamen-Extrakt, kann der schmerz-
stillende Effekt der Weidenrinde verstärkt werden. Eine
entsprechende Formulierung ist im folgenden Beispiel 5

35 wiedergegeben.

14.03.84

3409275

- 13 -

Beispiel 5

- 2 kg Weidenrinden-Trockenextrakt (12:1) eingestellt auf
6% Salicin, 1 kg Eleutherococcus-Trockenextrakt ((:1),
eingestellt auf 1,5% Eleutherosid B und 0,6 kg Colasamen--
5 Trockenextrakt (20:1) eingestellt auf 25% Coffein werden
gemischt und in Gelatine-Steckkapseln mit einem Inhalt
von 350 mg gefüllt.

10 Ka/Lsch

15

20

25

30

35